مقاله اصیل پژوهشی

مطالعه تغییرات حجمی کلیه به دنبال تجویز متادون و بوپرنورفین با روش کاوالیری در موش صحرایی

دکترایرج شهرامیان[۱]- دکتر حمیدرضا محمودزاده ثاقب[۲]- دکتر زهرا حیدری[۳]

چکیده

زمینه و هدف: متادون و بوپرنورفین به ترتیب آگونیست و آگونیست نسبی گیرنده‌های اپیوئیدی می‌باشند. اپیوئیدها دارای اثرات جانبی بر روی بافت‌های مختلف بدن بویژه بافت کلیه می‌باشند. در این مطالعه اثر متادون و بوپرنورفین بر تغییرات حجمی کلیه موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، ۱۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۱۵±۲۵۰ گرم انتخاب و به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. نمونه‌ها در گروه اول ۰/۵ mg/kg متادون و در گروه دوم ۳۰ ng/kg بوپرنورفین به طور روزانه و به صورت تزریق داخل صفاقی، به مدت ۱۵ روز دریافت نمودند. به نمونه‌های گروه سوم (شاهد)، نرمال‌سالین تزریق شد. پس از آخرین تزریق، حیوانات بیهوش شدند و کلیه راست آنها خارج گردید. کلیه‌ها پس از جداکردن غده فوق‌کلیه و کپسول، توسط محلول فرمالین ۷٪ بافر شده به مدت ۷۲ ساعت ثابت شدند. سپس در آگار ۳/۵٪ قالب‌گیری و توسط دستگاه برش بافت، برش‌های تاجی به ضخامت یک میلی‌متر از آنها تهیه شد. با استفاده از روش کاوالیری و شمارش نقاط، حجم کلیه‌ها محاسبه و مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون آماری غیرپارامتری کروسکال‌والیس انجام شد. سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین حجم کلیه در گروه تجویز متادون ۶۰۲/۴±۴۴/۸ در گروه تجویز بوپرنورفین ۵۶۶/۴±۸/۴ و در گروه شاهد ۵۶۶/۴±۱۶/۳ میلی‌متر مکعب بود. مقایسه گروه‌ها با آزمون آماری کروسکال‌والیس، تفاوت معنی‌داری را در حجم کلیه نشان نداد (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: متادون و بوپرنورفین با دوز و مدت مورد استفاده در این مطالعه اثر محسوسی بر تغییرات حجم کلیه نشان ندادند؛ هرچند افزایش نسبی حجم کلیه در گروه تجویز متادون در مقایسه با گروه بوپرنورفین و شاهد می‌تواند نشانگر تغییرات آسیب‌شناختی ابتدایی کلیه تحت تاثیر این اپیوئید باشد.

واژه‌های کلیدی: متادون؛ بوپرنورفین؛ کلیه؛ استریولوژی؛ موش صحرایی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۸۸؛ ۱۶ (۲): ۱۸-۲۳.

دریافت:۱۳۸۶/۱۱/۱۴ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۷/۲۳ پذیرش: ۱۳۸۷/۹/۲۶

[۱] دستیار تخصصی گروه آموزشی بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

[۲] نویسنده مسؤول؛ دانشیار گروه آموزشی بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
آدرس: زاهدان- بزرگراه خلیج فارس- پردیس- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان- دانشکده پزشکی- بخش بافت‌شناسی
تلفن: ۰۹۱۵۱۴۱۴۲۹۲ نمابر: ۳۴۱۴۵۶۷-۰۵۴۱ پست الکترونیکی: histology_iri@yahoo.com

[۳] استاد گروه آموزشی بافت‌شناسی و جنین‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

مقدمه

متادون و بوپرنورفین، آگونیست مطلق و نسبی گیرنده‌های اپیوئیدی می‌باشند و به عنوان ضدّ دردهای مؤثر و نیز در ترک اعتیاد در مراحل مختلف، سم‌زدایی و درمان نگهدارنده، استفاده گسترده‌ای دارند (۱-۳). نیمه‌عمر خونی در متادون ۱۸ و در بوپرنورفین ۷/۲ ساعت می‌باشد. حداکثر سطح خونی این داروها بسرعت پس از مصرف از طریق خوراکی و یا وریدی ایجاد می‌شود. متادون و بوپرنورفین در خون به پروتئین‌های پلاسما متصل و در کلّ بدن پخش می‌شوند. این داروها در نهایت در کبد متابولیزه و از طریق کلیه دفع می‌شوند (۱-۶).

اپیوئیدها باعث کاهش عملکرد کلیه می‌شوند. چنین به نظر می‌رسد که در انسان، این اثر عمدتاً از طریق کاهش جریان پلاسمایی کلیه اعمال می‌شود. آزمایش‌های انجام‌شده در حیوانات نشان می‌دهند که این اثر در حیوانات از طریق افزایش ترشح هورمون‌های کاهش‌دهنده ادرار (آنتی‌دیورتیک‌ها) و کاهش جریان خون کلیوی صورت می‌گیرد. دوزهای درمانی مسکن‌های اپیوئیدی باعث افزایش انقباضات مثانه و حالب‌ها می‌شود. افزایش انقباض اسفنکتر پیشابراه ممکن است باعث احتباس ادراری شود. گاهی داروهای اپیوئیدی با افزایش انقباضات حالب، باعث تشدید قولنج‌های کلیوی ناشی از سنگ کلیه می‌شوند (۴).

با توجه به وجود گزارشاتی درباره وقوع رابدومیولیز* (۷،۵)، و ایجاد سندرم نارسایی حادّ کلیه توسط اپیوئیدها (۸،۵) و نیز اثرات اثبات‌شده هرویین در ایجاد سندرم نفروتیک† و اسکلروز قطعه‌ای‌کانونی گلومرولی‡ و افزایش بافت مزانژیال گلومرولی به عنوان زمینه‌ساز گلومرولواسکلروز§ (۹،۶،۵)، این مطالعه به منظور ارزیابی اثرات متادون و بوپرنورفین بر تغییرات حجم کلیه موش صحرایی با روش استریولوژی و با تکیه بر اصل کاوالیری** انجام شد.

روش تحقیق

در این مطالعه تجربی، ۱۵ سر موش صحرایی نر بالغ سه ماهه از نژاد ویستار، با وزنی در محدوده ۱۵±۲۵۰ گرم از خانه حیوانات مرکز تحقیقات رزمجو مقدم دانشگاه علوم پزشکی زاهدان انتخاب و به صورت تصادفی به سه گروه (هر گروه ۵ موش صحرایی) تقسیم شدند. از این حیوانات در قفس‌های جداگانه با دسترسی آزادانه به آب و غذا و شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲±۲۲ درجه سانتیگراد نگهداری شد.

گروه اول متادون به میزان ۰/۵ mg/kg در روز و گروه دوم داروی بوپرنورفین به میزان ۳۰ ng/kg در روز، به صورت تزریق درون‌صفاقی†† به مدت ۱۵ روز دریافت نمودند (۷). به گروه سوم (گروه شاهد) نرمال‌سالین تزریق شد. ۱۲ ساعت پس از آخرین تزریق، حیوانات با اتر بیهوش شدند و کلیه راست بدقت خارج گردید و پس از جداکردن غده فوق‌کلیه و کپسول، کلیه‌ها توسط محلول فرمالین ۷٪ بافر و ثابت شدند.

پس از ۷۲ ساعت، کلیه‌ها از محلول تثبیت‌کننده بافتی خارج و پس از شستشو با آب، در آگار ۳/۵٪ قالب‌گیری شدند. قالب‌های حاوی کلیه موش صحرایی، بر روی دستگاه برش بافتی ثابت شدند و برش‌هایی به ضخامت یک میلی‌متر در جهت تاجی‡‡ از آنها تهیه شد. سپس آگار اطراف نمونه‌ها بدقت با استفاده از پنس جدا شد و با در نظر گرفتن اصل کاوالیری، شبکه‌ای از نقاط (+) با محدوده هر نقطه ۱۲ میلی‌متر مربع به صورت تصادفی بر روی نمونه‌ها قرار گرفت و تعداد نقاط برخورد با مقاطع هر کلیه شمارش شد و با استفاده از فرمول زیر حجم کلیه‌ها محاسبه گردید (۱۰-۱۵).

$$V=\sum p \times t \times A(p)$$

در این معادله: V بیانگر حجم، $\sum p$ مجموع نقاط

* *Rhabdomyolysis*
† *Nephrotic Syndrome*
‡ *Focal Segmental Sclerosis*
§ *Glomerulosclerosis*

** *Cavalieri's Principle*
†† *Intraperitoneal*
‡‡ *Coronal*

برخورد، A(p) مساحت اطراف هر نقطه و t بیانگر ضخامت هر برش می‌باشد.

روش کاوالیری روشی بدون تورش جهت محاسبه حجم اجسام با شکل نامنظم و نیز محاسبه حجم یک ساختار کوچک موجود در یک ساختمان بزرگتر می‌باشد (۱۵،۱۴،۱۱).

برای تعیین دقت در شمارش و محاسبه حجم با روش کاوالیری، ضریب خطا جهت هر یک از کلیه‌ها از طریق فرمول زیر محاسبه شد که در حدّ کمتر از ۵٪ یک معیار عالی برای شمارش محسوب می‌گردد (۱۱،۱۵).

$$CE = \frac{\left(\frac{3a + c - 4b}{3}\right)^{1/2}}{2\sum_{i=1}^{m} P}$$

$$a = \sum_{i=1}^{m} P_i . P_i$$

$$b = \sum_{i=1}^{m} P_i . P_i + 1$$

$$c = \sum_{i=1}^{m} P_i . P_i + 2$$

جهت بررسی آماری از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۱) و به منظور مقایسه گروه‌ها از آزمون‌های آماری غیر پارامتری کروسکال‌والیس استفاده گردید. موارد P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد کلّ نقاط برخورد با مقاطع هر کلیه شمارش و حجم کلیه‌ها محاسبه شد؛ سپس برای هر یک از نمونه‌ها ضریب خطا محاسبه گردید (جدول ۱). گرچه میانگین حجم کلیه در گروه تجویز متادون نسبت به گروه شاهد ۶/۳٪ افزایش نشان داد، اما این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵).

میانگین حجم کلیه در گروه تجویز بوپرنورفین مشابه گروه شاهد بود. مقایسه سه گروه توسط آزمون آماری غیرپارامتریک کروسکال‌والیس تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها نشان نداد (جدول ۲).

جدول ۱- مجموع نقاط شمارش‌شده و حجم محاسبه‌شده بر حسب میلی‌متر مکعب و ضریب خطا در گروه تحت درمان با متادون (M)، بوپرنورفین (B) و گروه شاهد (C)

شماره نمونه	مجموع نقاط	ضریب خطا (درصد)	حجم کلیه (میلی‌متر مکعب)
M1	۴۶	۳/۴	۵۵۲
M2	۴۵	۳/۳	۵۴۰
M3	۶۵	۳	۷۸۰
M4	۴۷	۲/۷	۵۶۴
M5	۴۸	۴/۳	۵۷۶
B1	۴۵	۴/۳	۵۴۰
B2	۴۸	۴/۲	۵۷۰
B3	۴۵	۳/۶	۵۴۰
B4	۴۸	۲/۷	۵۷۶
B5	۴۸	۳	۵۷۶
C1	۴۳	۳/۵	۵۱۶
C2	۴۶	۱/۲	۵۵۲
C3	۶۷	۴/۱	۵۶۴
C4	۴۹	۳/۷	۵۸۸
C5	۵۱	۳/۲	۶۱۲

جدول ۲- میانگین حجم کلیه موش‌های صحرایی گروه‌های تحت درمان با متادون، بوپرنورفین و گروه شاهد

گروه	حجم کلیه (میلی‌متر مکعب)
تجویز متادون	۶۰۲/۴±۴۴/۸
تجویز بوپرنورفین	۵۶۶/۴±۸/۴
شاهد	۵۶۶/۴±۱۶/۳
نتیجه آزمون کروسکال والیس	P>۰/۰۵

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که به دنبال تجویز متادون و بوپرنورفین، تغییر معنی‌داری در حجم کلیه موش صحرایی در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نمی‌شود. متادون و بوپرنورفین دو داروی مخدّر هستند که امروزه هم به عنوان داروی ترک اعتیاد در مرحله سم‌زدایی و درمان نگهدارنده کاربرد دارند و هم به منظور ضدّ دردهای قوی در بخش‌های مختلف پزشکی از جمله بخش مراقبت‌های ویژه (ICU)، جراحی، داخلی، ارتوپدی، ارولوژی و قلب استفاده می‌گردند؛ از

سوی دیگر، به علت اثرات سرخوشی، مورد سوء مصرف فراوان قرار می‌گیرند (۴،۱). این دو دارو از طریق گیرنده‌های مخدّر که در سرتاسر بدن، بویژه سیستم عصبی، پراکنده‌اند، اعمال اثر می‌نمایند؛ همچنین در کبد متابولیزه و متابولیت‌های آنها از طریق کلیه دفع می‌گردند (۱-۶)؛ همین مسأله می‌تواند یکی از دلایل احتمالی اثرات پاتولوژیک اپیوئیدها بر کلیه باشد. مشاهدات بالینی شیوع بالای بیماری‌های کلیوی در معتادان را نشان می‌دهد. واکنش‌های التهابی نظیر گلومرولونفریت لنفو- منوسیتی در بسیاری از معتادان گزارش شده است (۶). تغییرات تخریبی قابل ملاحظه کلیه به دنبال مصرف مورفین گزارش شده‌است. افزایش میکرواینجکشن پدوسیتی* یکی از مهم‌ترین این تغییرات است (۵).

هرویین ترکیبی از گروه مخدّرها می‌باشد که باعث ایجاد سندرم نفروتیک می‌گردد. اغمای ناشی از دوز بالای مصرف و آسیب عضلانی ناشی از فشار و رابدومیولیز از اثرات آن هستند و افت فشار خون، هیپوکسی، اسیدوز و دهیدراتاسیون نیز ممکن است وجود داشته باشد. رابدومیولیز بدون اغما و فشردگی عضلانی هم گزارش شده است که حاکی از اثر مستقیم یا پاسخ آلرژیک به هرویین می‌تواند باشد (۵).

میوگلوبین حاصل از این حالت و نیز سایر مواد آزادشده در طیّ این فرایند، بر کلیه اثرات سمّی واضح دارند (۵-۷).

یافته‌های آسیب‌شناختی حاکی از اسکلروز قطعه‌ای کانونی گلومرولی (۵-۷) و از هم‌گسیختگی سلول‌های اپیتلیال احشایی موسوم به سلول‌های پدوسیت می‌باشد (۹،۵).

بیماری لوله‌ای بینابینی کلیه† با تغییرات آتروفیک لوله‌ها و ارتشاح منوسیت‌ها در مصرف مزمن ضدّدردها گزارش شده است (۶). مواردی از نارسایی کلیه بر اثر مصرف مزمن متادون و بوپرنورفین نیز گزارش شده‌است (۷).

مخدّرهایی چون متادون، بوپرنورفین و پروپوکسیفن باعث ایجاد ادم ریوی می‌شوند که هیپوکسی حاصل از این فرایند، می‌تواند بر کلیه اثرات بسیار مخربی داشته باشد (۱۶). کلیه‌ها نسبت به هیپوکسی بسیار حساس هستند و با ارتشاح سلول‌های التهابی، به آن پاسخ می‌دهند؛ همچنین در برابر تنش (استرس)، با هیپرتروفی پاسخ می‌دهند و این پاسخ باعث تغییرات افزایش حجم کلیه می‌شود (۶).

در مطالعه حاضر افزایش نسبی حجم کلیه در گروه تجویز متادون در مقایسه با گروه بوپرنورفین و شاهد می‌تواند نشانگر تغییرات آسیب‌شناختی ابتدایی کلیه تحت تأثیر این اپیوئیدها باشد. در مطالعه‌ای، کاربرد کوتاه‌مدّت (سه هفته) مورفین نیز تفاوت معنی‌داری را در ضخامت کورتکس کلیه، تعداد و قطر گلومرول‌ها در موش‌های صحرایی گروه معتاد نسبت به غیر معتاد نشان نداد؛ اما افزایش نسبی حجم قشر و قطر گلومرول‌ها همراه با کاهش تعداد آنها که نشان‌دهنده مراحل ابتدایی آسیب کلیه است، گزارش شد. این محققین با طولانی‌شدن دوره آزمایش، تغییرات آسیب‌شناختی بیشتری را پیش‌بینی نمودند (۶).

بر اساس مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که بوپرنورفین از نظر عدم تأثیر بر حجم کلیه در مقایسه با متادون داروی مناسب‌تری باشد. مطالعه Boger و همکاران نیز نشان داده است که در مورد اپیوئیدهایی نظیر مورفین و کدئین که متابولیت‌های فعال آنها در کبد تشکیل می‌شوند و به وسیله کلیه دفع می‌شوند، در موارد اختلال عملکرد کلیوی، این داروها به علت تجمع در کلیه باید با دوز پایین‌تری تجویز شوند تا مشکل کلیوی پیش‌رونده نشود؛ برعکس بوپرنورفین می‌تواند در دوز معمول برای بیماران با اختلال عملکرد کلیوی تجویز شود؛ زیرا اساساً از طریق کبد دفع می‌شود. فارماکوکینتیک بوپرنورفین در بیماران همودیالیزی بدون تغییر است؛ بنابراین نیازی به کاهش دوز دارو در موارد اختلال عملکرد کلیه نیست و به نظر می‌رسد برای بیماران با کاهش عملکرد کلیه، نارسایی کلیه و همودیالیزی بوپرنورفین انتخاب مناسب و ایمنی باشد (۱۷). اندازه‌گیری حجم کلیه با روش کاوالیری که روشی کارآمد و بدون تورش است، نشان داد که تجویز متادون و بوپرنورفین با دوز مورد استفاده و دوره زمانی

* *Podocitic Microinjection*
† *Tubulointerstitial Disease*

به کار برده شده در این مطالعه، تغییر معنی‌داری در حجم کلیه در موش صحرایی در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نمی‌کند؛ البته افزایش نسبی حجم کلیه در گروه تجویز متادون می‌تواند نشانگر بروز تغییرات آسیب‌شناختی ابتدایی کلیه باشد؛ بنابراین در مقایسه دو دارو، به نظر می‌رسد که بوپرنورفین از نظر تأثیرات کلیوی داروی مناسب‌تری باشد و برای ترک اعتیاد بخصوص در افراد با نارسایی کلیوی بهتر است این دارو تجویز شود. برای بررسی بیشتر این داروها مطالعات تکمیلی بیشتری در سطح میکروسکوپیک مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

استفاده از متادون به مقدار ۰/۵ mg/kg و بوپرنورفین به مقدار ۳۰ ng/kg روزانه، به مدت ۱۵ روز از طریق تزریق داخل صفاقی، بر حجم کلیه موش صحرایی تأثیری ندارد؛ بنابراین می‌توان گفت این دو دارو در دوره درمان ترک اعتیاد باعث هیپرتروفی و آسیب کلیوی نمی‌شوند. به نظر می‌رسد از نظر تأثیر بر عملکرد کلیه، بوپرنورفین داروی مناسب‌تری باشد. برای اثبات بی‌خطر بودن این داروها بر متابولیسم کلیوی و ساختار بافت‌شناسی کلیه، مطالعات بیشتری بایستی انجام شود.

تقدیر و تشکر

از معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که زمینه انجام تحقیق را فراهم نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع:

1- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 10th ed. California: McGraw-Hill Medical; 2006.

2- Barchfeld CC, Medzinradsky F. Receptor-mediated stimulation of brain GTPase by opiates in normal and dependent rats. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 121 (2): 641-648.

3- Bläsig J, Herz A, Reinhold K, Zieglgänsberger S. Development of physical dependence on morphine in respect to time and dosage and quantification of the precipitated withdrawal syndrome in rats. Psychopharmacologia. 1973; 33 (1): 19-38.

4- Shahramian I, Kohan F. Opioids in pediatric. 1st ed. Tehran: Golban Press; 2004: 13-23, 80. [Persian]

5- Crowe AV, Howse M, Bell GM, Henry JA. Substance abuse and the kidney. QJM. 2000; 93 (3): 147-152.

6- Malekpourafshar R, Zeinalinejad H. Effect of short time morphine addiction on the kidney tissue in rat. Am J Biochem & Biotech. 2005; 1 (4): 186-188.

7- Borron SW, Monier C, Risede P, Baud FJ. Flunitrazepam variably alters morphine, buprenorphine, and methadone lethality in the rat. Hum Exp Toxicol. 2002; 21 (11): 599-605.

8- Crouch DJ, Walsh JM, Flegel R, Cangianelli L, Baudys J, Atkins R. An evaluation of selected oral fluid point-of-collection drug-testing devices. J Anal Toxicol. 2005; 29 (4): 244-248.

9- Maurer HH. Advances in analytical toxicology: the current role of liquid chromatography-mass spectrometry in drug quantification in blood and oral fluid. Anal Bioanal Chem. 2005; 381 (1): 110-118.

10- Nyengaard JR, Gundersen HJ. The isector: a simple and direct method for generating isotropic, uniform random sections from small specimens. J Microsc.1992; 165 (3): 427-431.

11- Noori Mougahi SMH, Mahmoudzadeh-Sagheb HR, Heidari Z. Histotechnique, stereology and morphometry. 2nd ed. Tehran: Tehran University of Medical Sciences Press; 2006; 75-100. [Persian]

12- Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, et al. The new stereological tools: Dissector, fractionator, nacleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. APMIS. 1988; 96 (10): 857-881.

13- Mayhew TM. A review of recent advances in stereology for quantifying neural structure. J Neurocytol. 1992; 21 (5): 313-328.

14- Mayhew TM, Olsen DR. Magnetic resonance imaging (MRI) and model-free estimates of brain volume determined using the Cavalieri principle. J Anat. 1991; 178: 133-144.

15- Michel KP, Cruze- Orive LM. Application of the Cavalieri principle and vertical sections method to lung: estimation of volume and pleural surface area. J Microsc. 1988; 150 (Pt 2): 117-136.

16- Danos P, Van Roos D, Kasper S, Brömel T, Broich K, Krappel C, et al. Enlarged cerebrospinal fluid spaces in opiate-dependent male patients: a stereological CT study. Neuropsychobiology. 1998; 38 (2): 80-83.

17- Boger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. Palliat Med. 2006; 20 (Suppl 1): s17-23.

Abstract *Original Article*

Volumetric changes in the kidney of rats following administration of Methadone and Bupronorphin by Cavalier's method

I. Shahramian[1], HR. Mahmoudzadeh-Sagheb[2], Z. Heidari[3]

Background and Aim: Methadone and buprenorphine are agonist and partial agonist of opioid receptors respectively. Opiates have side effects on various organs specially kidneys. In this study, effects of buprenorphine and methadone on volumetric changes of male rat kidney were investigated.

Materials and Methods: In this experimental study, 15 male Wistar rats each weighing 250±15 gr were selected and randomly were divided into three groups (n=5). The first group received 0.5 mg/kg/day methadone and second group received 30 ng/kg/day buprenorphine, intraperitoneally for 15 days. The third group (control) received normal saline injection. After the last injection, the animals were anaesthetized, and the right kidney removed. Then suprarenal gland and renal capsule were separated and the kidneys were fixed in 7% buffered formalin solution for 72 hours. The specimens were embedded in 3.5% agar and 1mm coronal slices were prepared by means of a tissue slicer. Afterward using Cavalier's point counting method, the volumes of the kidneys were calculated. Comparison between the groups performed using nonparametric statistical test of Kruskal-Wallis. $P<0.05$ was taken as the significant level.

Results: Mean volume of kidney (mm^3) in methadone treatment, buprenorphine and control group were 602.4±44.8, 566.4±8.4 and 566.4±16.3, respectively. Comparison of these groups using Kruskal-Wallis statistical test showed that there were not any significant differences in kidney volume between the 3 groups ($P>0.05$).

Conclusion: Methadone and buprenorphine during this period of time and with this dosage had not any significant effects on volumetric changes of kidney; although, relative increase in the volume of kidney in methadone group in comparison to buprenorphine and control groups may reflect primitive pathologic changes of kidney due to this opiate.

Key Words: Methadone; Buprenorphine; Kidney; Stereology; Rat

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2009; 16 (2): 18-23.

Received: 3.2.2008 Last Revised: 14.10.2008 Accepted: 16.12.2008

[1] Resident, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
[2] Corresponding Author; Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran histology_iri@yahoo.com
[3] Professor, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran